

Министерство образования и науки РФ  
ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет  
имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

УДК

УТВЕРЖДАЮ  
Проректор по науке  
\_\_\_\_\_ Кружаев В.В.  
«\_\_» \_\_\_\_\_ 2013

ОТЧЕТ  
О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

В рамках выполнения п.1.2.2.3 Плана реализации мероприятий Программы развития  
УрФУ на 2013 год

ПО ТЕМЕ:  
Синтез азол-5-ил-1,2,3-триазолов и азол-5-ил-изоксазолов  
(Заключительный)

Зав.кафедрой

\_\_\_\_\_  
(подпись, дата)

В.А. Бакулев

Научный руководитель

\_\_\_\_\_  
(подпись, дата)

В.А. Бакулев

Исполнитель

\_\_\_\_\_  
(подпись, дата)

И.В. Ефимов

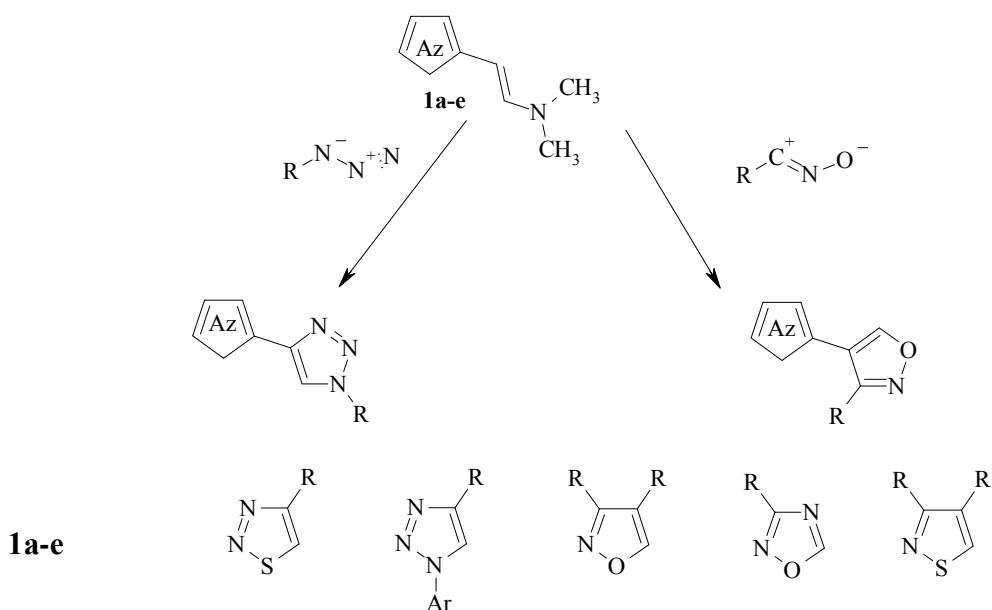
Екатеринбург 2013

## Реферат

1. ФИО автора: Ефимов Илья Вагизович/ Efimov Ilya Vagizovich

2. Аннотация:

Соединения, имеющие в своем составе 1,2,3-триазольный и изоксазольный гетероциклы, представляют большой интерес в органической, биологической, медицинской химии, а также в агрохимии. Благодаря высокой стабильности 1,2,3-триазольных и изоксазолов систем, функционализированные триазолы часто используются в дизайне макромолекул в качестве билдинг-блоков. Вместе с тем сульфонилтриазолы также являются удобными интермедиатами в энантиоселективном циклопропанировании олефинов, в реакциях трансаннелирования с нитрилами и в получении сульфоилиминоалканов. Особый интерес среди 1,2,3-триазолов представляют их бициклические ансамбли с другими азольными циклами. Анализ литературных данных показал, что они плохо представлены в литературе, методы их синтеза не разработаны. Вместе с тем недавние исследования показали, что бициклические ансамбли типа азол-азол обладают противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью. Целью работы является изучение взаимодействия 3-азилиламинов с соединениями, содержащими 1,3-диполярный фрагмент, такой как азида и нитрилоксида, как новый общий метод синтеза 4-азилил-1,2,3-триазолов и 4-азилилизоксазолов.



3. Ключевые слова: енамины, азиды, нитрилоксиды, циклоприсоединение, 1,2,3-триазолы, изоксазолы, оксадиазолы.

Key words: enamines, azides, nitriloxide, cycloaddition, 1,2,3-triazoles, izoxazoles.

4. Тема отчета: Синтез азол-5-ил-1,2,3-триазолов и азол-5-ил-изоксазолов

## Введение

Проект направлен на решение одной из фундаментальных задач органической химии – исследование механизмов реакций с помощью теоретических и экспериментальных методов, определение закономерностей реакций конденсации и циклоприсоединения енаминов в зависимости от структурных фрагментов, присутствующих в молекуле и способствующих (или наоборот, затрудняющих) генерирование активных частиц, а также исследование процессов направленного синтеза сопряженных соединений, таких как диенамины и триены, циклопропены и сопряженные гетероциклические соединения.

Сопряжение атома азота аминогруппы с двойной связью приводит к системе енамина, в которой альфа- и бета-атомы углерода двойной связи проявляют нуклеофильные и электрофильные свойства. Эти свойства проявляются в разнообразных реакциях енаминов и нашли широкое применение в органической синтезе. Особо следует отметить синтез 1,3,5-трикарбонилзамещенных бензолов как уникальных химических реагентов, используемых в супрамолекулярной химии для получения дендримеров. Выяснение механизма тримеризации енаминов имеет фундаментальное значение, поскольку связано с исследованием возможности реализации  $[2+2+2]$  циклоприсоединения.

Появление концепции (философии) Нобелевского лауреата по химии 2001 г. Барри Шарплесса сопровождалось открытием каталитического варианта реакции диполярного циклоприсоединения Хьюзгена (CuAAC).

Немного позднее были открыты уникальные способности синтезированных 1-тозил-1,2,3-триазолов служить удобными реагентами для генерирования «стабильных» металлокарбеноидов 3 и целой серии новых реакций трансформации 1,2,3-триазолов в циклопропаны, имидазолы, пирролы, аминокетоны и енамины.

В связи с малой доступностью азол-5-ил-ацетиленов возникает проблема синтеза 4-азолил-1,2,3-триазолов, которые, на основании наших предварительных исследований, могли бы привести к открытию новых реакций трансформации 1,2,3-триазольного цикла. В качестве примера приведена реакция образования 1-азолил-1,2-диаминоалкенов из азолиленамина и сульфонилазидов, обнаруженная нами недавно.

Решение задачи синтеза сопряженных 1,2,3-триазолов с другими гетероциклами предполагается путем развития нового региоселективного метода синтеза 4-азолил-1,2,3-

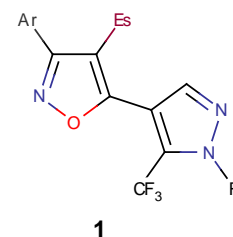
триазолов на основе реакции циклоприсоединения 3-азол-5-иленаминов с ароматическими азидами и сульфонлазидами.

Целью нашего исследования является выявление закономерностей конденсации 3-азилиленаминов с соединениями, содержащими активную метиленовую группу, их циклоприсоединения с дипольными молекулами и гетеродиенами, распространение обнаруженных реакций на 3-гетероариленамины, а также гетероциклизации этих соединений под действием электрофильных реагентов. Эти исследования включают поиск новых реакций внутримолекулярной и межмолекулярной конденсации и гетероциклизации «пуш-пульных» енаминов, изучение механизмов превращений енаминов, исследование реакционной способности енаминов методом конкурирующих реакций, определение влияния электронных и стерических эффектов заместителей на скорость и направление процесса, разработку метода синтеза диенаминов, триенаминов, производных циклопропена, модифицированных енаминов и сопряженных гетероциклических соединений.

### Актуальность

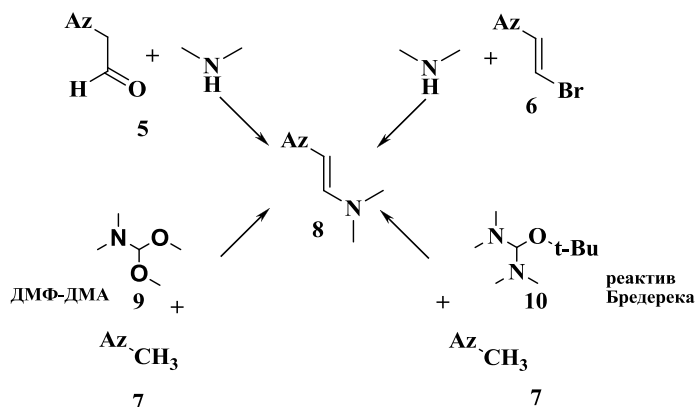
Соединения, имеющие в своем составе 1,2,3-триазольный и изоксазольный гетероциклы, представляют большой интерес в органической, биологической, медицинской химии, а также в агрохимии. Благодаря высокой стабильности 1,2,3-триазольных и изоксазолов систем, функционализированные триазолы часто используются в дизайне макромолекул в качестве билдинг-блоков. Вместе с тем сульфонилтриазолы также являются удобными интермедиатами в энантиоселективном циклопропанировании олефинов, в реакциях трансаннелирования с нитрилами и в получении сульфонилиминоалканов. Особый интерес среди 1,2,3-триазолов представляют их бициклические ансамбли с другими азольными циклами. Анализ литературных данных показал, что они плохо представлены в литературе, методы их синтеза не разработаны. Вместе с тем недавние исследования показали, что бициклические ансамбли типа **1** обладают противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью.

**Цель работы:** разработка оптимального метода синтеза 3-азилиленаминов и изучение их взаимодействия с азидами и нитрилоксидами, как способ получения 1,2,3-триазолов и изоксазолов сопряженных с азольными циклами.



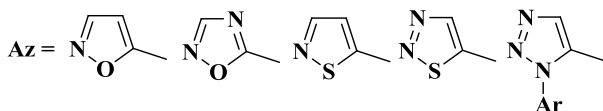
Методы получения исходных 3-азолиленаминов.

Основные методы получения 3-азолиленаминов представлены на следующей схеме.



DMF-ДМА = N,N-диметилацетальдиметилформамида

Реактив Бредерека = трет-бутоксис-бис(диметиламино)метан



Разработка методов получения 3-азолиленаминов.

1 метод: Основным недостатком первого метода получения 3-азолиленаминов является сложность получения исходных альдегидов

2 метод: Взаимодействие соединений с активной CH<sub>3</sub>-группой с ацетальными амидами кислот.

Еще в 1961 году Меервейном с соавторами было показано, что растворы ацеталей амидов кислот обладают электропроводностью. Это явление объясняется тем, что амидацетали в растворе диссоциируют на амбидентный катион и алкокси-анион. Следует отметить, что алкокси-анион способен взаимодействовать с соединениями, имеющими активную метильную группу, с образованием карбанионов и, тем самым, облегчать реакцию нуклеофильного присоединения.

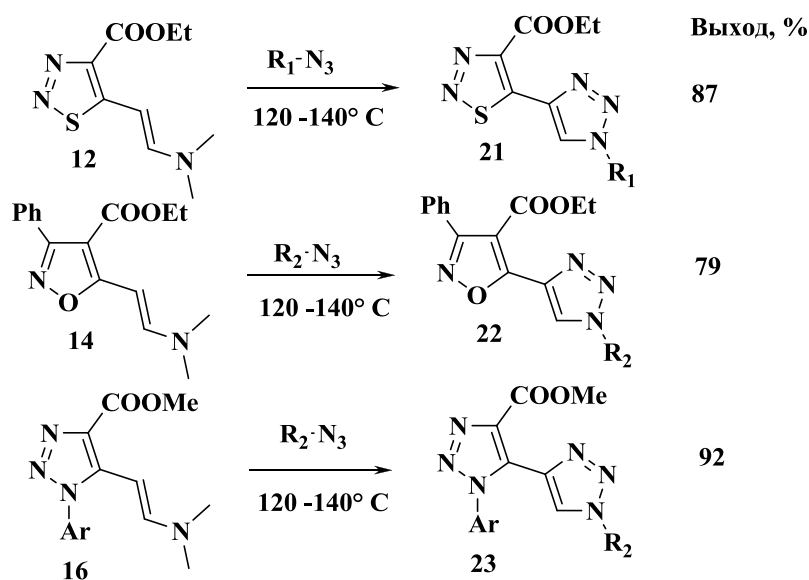
Бредерком и соавторами было проведено сопоставление реакционной способности различных ацеталей в конденсации с нитрометаном. По мнению авторов, различие в реакционной способности ацеталей связано со значительно большим дестабилизирующим эффектом сложноэфирной группы по сравнению с карбоксамидной. Аналогично можно предположить, что эфирная группа также обладает большим дестабилизирующим эффектом в сравнении с диметиламино группой.

Основным недостатком проведения реакции с реактивом Бредерека является его стоимость. В то время как ДМФ-ДМА является более доступным агентом. Анализ литературных данных показал, что проведение реакции с ДМФ-ДМА в присутствии органических оснований, таких как N-метилимидазол позволяет добиться достаточно хороших выходов целевых азолиленаминов.

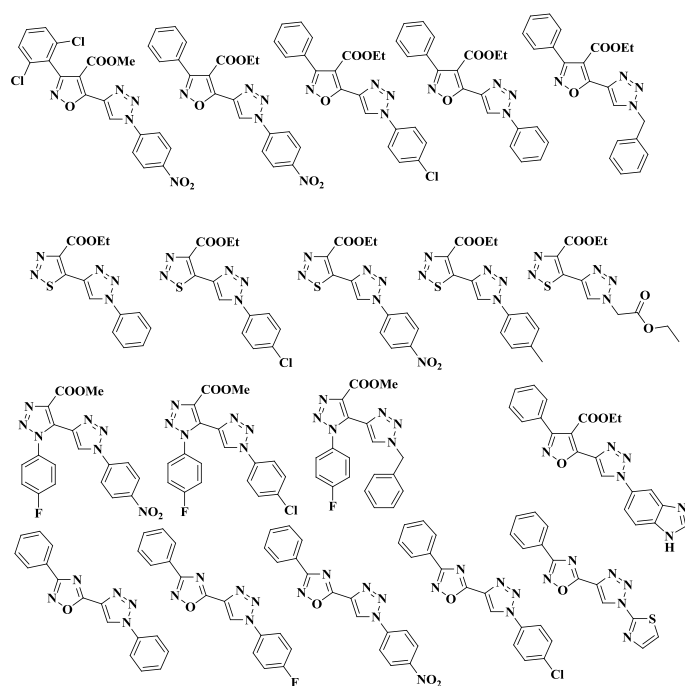
Метилазолы являются доступными соединениями, методы синтеза которых хорошо разработаны. Получение метильных производных не вызывает особых трудностей. Основным недостатком второго метода получения енаминов является высокая стоимость реактива Бредерека. Замена реактива Бредерека на менее дорогой диметилацеталь ДМФ приводит к снижению выхода целевых продуктов. В то время как модифицированная третья методика с использованием ДМА-ДМФ в присутствии N-метилимидазола является более дешевой, но не менее препаративно удобной.

2. Реакции ароматических, гетероциклических и алифатических азидов с 3-азолиленаминами, как метод синтеза 4-азолил-1,2,3-триазолов.

Мы предлагаем новый общий и эффективный метод синтеза 4-(азол-5-ил)-1,2,3-триазолов реакцией циклоприсоединения азидов с 2-азолилен-аминами. Показано, что енамины **12**, **14**, **16** вступают в реакцию [3+2]-циклоприсоединения при сплавлении с ароматическими азидами с образованием исключительно бициклических соединений **21**, **22**, **23** с высокими выходами. Региоспецифичность реакции, по-видимому, обусловлена пуш-пульным характером енаминов, взаимодействие которых с цвиттерионными азидами приводит к образованию одного из двух возможных региоизомеров. Следует отметить, что в отличие от конденсированных 1,2,3-три-азолов, бициклические ансамбли типа **21**, **22**, **23** являются малодоступными соединениями. Обнаруженное превращение представляет собой первый пример реакции циклоприсоединения 3-гетариленаминов с азидами. Строение полученных соединений подтверждено данными ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопии и элементного анализа. Отнесение в спектрах  $^{13}\text{C}$  ЯМР сделано на основании данных 2D НМВС эксперимента для соединений **21** и **23**.



Ar = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sub>1</sub> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sub>2</sub> = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>



Также нами установлено, что взаимодействие азидов с 3-азолиленаминами в различных органических растворителях приводит к образованию 4-азолил-1,2,3-триазолов с умеренными выходами.

Таблица 1. Влияния растворителя на время реакции и выход конечных продуктов.

№ п/п	Растворитель	T, °C	Время, ч	Выход, %
1	ДМСО	70	10	63
2	ДМФ	110	2,5	79
3	ДМСО	110	0,5	89



4	<i>m</i> -ксилол	110	0,66	74
5	расплав	110	0,33	92

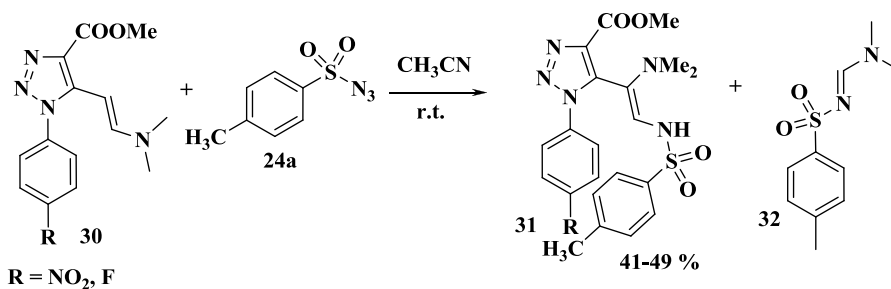
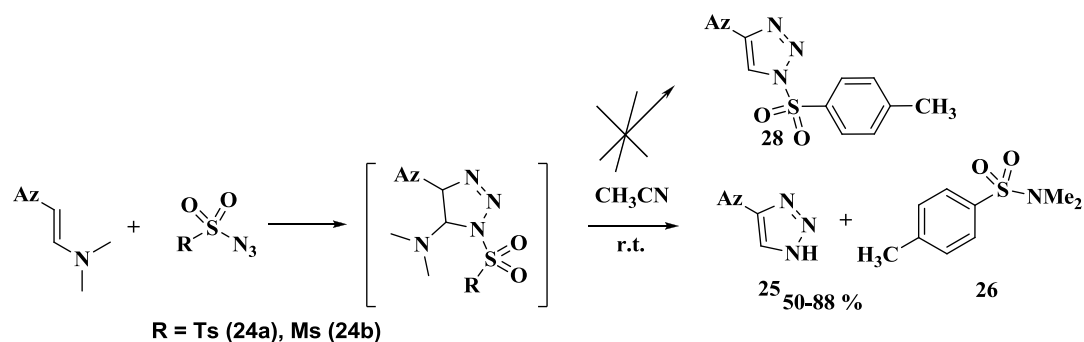
В результате проведенных исследований взаимодействия 3-азолиленаминов с органическими азидами было установлено, что повышение температуры реакции приводит не только к ускорению реакции, но и к увеличению выхода конечного продукта. Также было найдено, что использование растворителей снижает выход реакции, тогда как их отсутствие приводит к максимальному выходу в данной реакции. Таким образом проведение реакции в отсутствии растворителей позволило не только увеличить выход в данной реакции, но и упростить методику выделения продукта реакции.

Основным методом получения 1*H*-замещенных-1,2,3-триазолов является взаимодействие азидов с соединениями содержащими ацетиленовый фрагмент. Однако, такое взаимодействие приводит к смеси изомеров. Во избежание образования изомеров приходится прибегать к использованию различных катализаторов, что усложняет процесс. К тому же азолилацетилены являются малодоступными соединениями. Взаимодействие же 3-азолиленаминов с азидами приводит к одному из двух возможных продуктов реакции. Процесс является региоспецифичным.

Таким образом, в реакцию были вовлечены разнообразные азиды и 3-азолиленамины с различными азольными циклами. В результате проведенных исследований был разработан метод получения 4-азол-5-ил-1,2,3-триазолов.

Все полученные соединения были охарактеризованы с помощью данных <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопии, отнесение в некоторых спектрах сделано на основании данных 2D HMBС, HSQC эксперимента, а также на основании данных РСА.

3 Взаимодействие 3-азолиленаминов с сульфонилазидами



Как упоминалось ранее, сульфонилтриазолы являются важными промежуточными соединениями в различных органических синтезах. Указанные сульфонилтриазолы могут быть получены при помощи взаимодействия сульфонилазидов с ацетиленами в присутствии медных катализаторов. Упомянутый метод связан с определенными синтетическими сложностями.

Аналогично ароматическим азидам, была исследована реакция сульфонилазидов (тозилазида и мезилазида) с 3-азолиленаминами.

Однако, вместо ожидаемых сульфонилтриазолов были получены 1H-незамещенные-1,2,3-триазолы со сравнительно хорошими выходами.

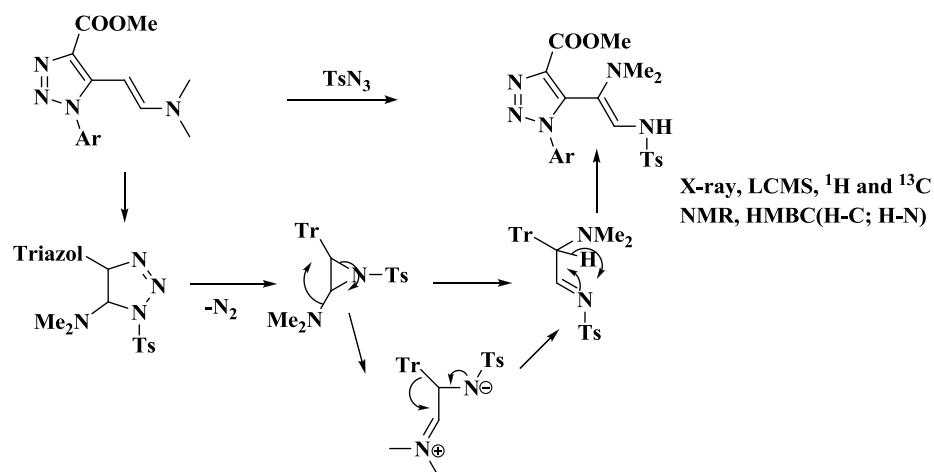
Интересно, что это первый пример получения 4-азолил-*NH*-незамещенных-1,2,3-триазолов.

Все полученные соединения были охарактеризованы с помощью данных  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии, отнесение в некоторых спектрах сделано на основании данных 2D HMBSC эксперимента.

С целью разработки нового метода синтеза сульфонилзамещенных 4-азолил-1,2,3-триазолов нами предприняты исследования реакции незамещенных 1,2,3-триазолов с тозилхлоридом. Полученные триазолы были вовлечены во взаимодействие с тозилхлоридом. Однако, по данным  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии в результате реакции была получена смесь 1-замещенных и 2-замещенных сульфонилтриазолов, разделить которую не удалось. РСА кристаллов полученных соединений показал, что получен только 2-замещенный изомер. В то время как в данных  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии полученных

кристаллов наблюдался двойной набор сигналов. Полученные данные позволяют предположить, что данные соединения в растворе находятся в равновесии, а в кристаллическом виде находится только одна из возможных изомерных форм. Данное предположение согласуется с имеющимися литературными данными.

3.1 Интересная особенность взаимодействия 3-азолиленаминов с сульфонилзидами была обнаружена при исследовании реакция (3-(арил-1*H*-1,2,3-триазол)-ил)-енаминов с тозилазидом.



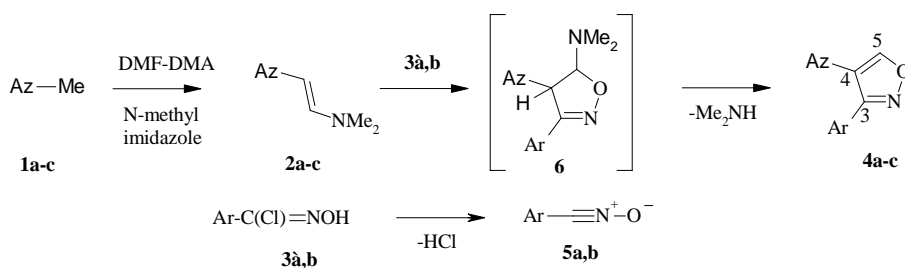
В место ожидаемых 4-азолил-*NH*-незамещенных-1,2,3-триазолов были получены сульфамидэтилендиамины. Таким образом, была обнаружена новая трансформация дигидродиметиламинотриазолинового цикла, через который предположительно идет реакция.

4.1 Реакции взаимодействия ароматических нитрилоксидов с 3-азолиленаминами как метод получения 4-азол-5-ил-изоксазолов.

В отличие от моноциклических и конденсированных изоксазолов, которые широко представлены в научной и патентной литературе, бициклические ансамбли типа **4a-c** изучены гораздо слабее [1,2]. Изоксазолы, сопряженные с 1,2,3-тиадиазольным (**4a**) и изотиазольным (**4c**) циклами в литературе не описаны вообще. Существующие методы получения 4-(азол-5-ил)изоксазолов не многочисленны и включают построение либо азольного, либо изоксазольного циклов. Формирование изоксазольного цикла реакциями различных производных 1,3-дикарбонильных соединений, β-кетозфиров и –нитрилов и производных малонитрила с гидроксиламином применяются и для синтеза 4-(азол-5-ил)изоксазолов [1]. Реакция циклоприсоединения азолилацетиленов к нитрилоксидам [1,3] представляет альтернативный метод получения этого типа соединений. Несмотря на хорошие выходы для большинства реакций эти методы ограничены малой доступностью

исходных соединений. Реакция кросс-сочетания Судзуки сложна в экспериментальном исполнении и поэтому имеет ограниченное применение для получения 4-(азол-5-ил)изоксазолов.

В результате проведения систематических исследований реакций 3-азолиленаминов [ 5,6 ] нами разработан новый, простой в экспериментальном отношении и региоселективный метод получения 4-(азол-5-ил)-изоксазолов реакцией гидроксамоилхлоридов с 3-азолиленаминами. На примере производных 1,2,3-тиадиазола, 1,2,4-оксадиазола и изотиазола показано, что енамины **2a–c** вступают в реакцию с гидроксамоилхлоридами **3a, b** в отсутствие оснований с образованием исключительно бициклических соединений **4a–c** с выходами 60-67%.



**1, 2:** Az = 4-этоксикарбонил-1,2,3-тиадиазол-5-ил (a); Az = 3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил (b); Az = 3-фенил-4-карбонитрилизоthиазол-5-ил (c).

**3:** Ar = 2-фторофенил (a), Ar = 2,6-дихлорфенил (b).

**4:** Az = 4-этоксикарбонил-1,2,3-тиадиазол-5-ил, Ar = 2-фторофенил (a), Az = 3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил, Ar = 2,6-дихлорофенил (b), Az = 3-фенил-4-карбонитрил-изотиазол-5-ил, Ar = 2,6-дихлорофенил (c). ДМФ-ДМА = N,N-диметилформаида диметилацеталь

Строение полученных соединений подтверждено данными ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , УФ- и ИК-спектроскопии и элементного анализа.

Механизм реакции может быть представлен как [3+2] циклоприсоединение енаминов **2** к нитрилоксидам **5**, образующимся *in situ* из гидроксамоилхлоридов **3** в результате элиминирования HCl. На заключительной стадии происходит ароматизация промежуточного изоксазолина **6** при отщеплении молекулы диметиламина. Предложенный механизм позволяет объяснить региоселективность реакции енаминов **2** с гидроксамоилхлоридами **3** как результат наиболее благоприятного кулоновского взаимодействия атома 3 енамина, несущего отрицательный заряд с положительно заряженным атомом в положении 3 нитрилоксида **5**.

Следует отметить, что реакции 3-азилиленаминов с гидроксамоилхлоридами и нитрилоксидами в литературе не описаны.

Показано, что взаимодействие гидроксамоилхлоридов с 3-азилиленаминами приводит к образованию 4-азол-5-ил-изоксазолов с хорошими выходами.

В результате проведенных исследований был разработан метод получения 4-азилил-изоксазолов.

## Выводы:

1. Показано, что взаимодействие 5-метилазолов с диметилацеталем диметилформамида присутствии N-метилимидазола при 80-100 °С в течении 6-8 часов позволяет получать 3-азилиленамины с выходами до 72 %.
2. Строение всех полученных 3-азилиленаминов было подтверждено с помощью данных  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии, отнесение в некоторых спектрах было сделано на основании 2D HMQC эксперимента, а также на основании данных РСА.
3. С целью получения новых бициклических ансамблей, содержащих азольные циклы был разработан новый общий метод получения 4-азол-5-ил-1,2,3-триазолов по реакции [3+2] циклоприсоединения азидов с 3-азилиленаминами в расплаве со степенью конверсии до 92 %. Отмечено, что проведение реакции в присутствии растворителей приводит к снижению степени конверсии исходных 3-азилиленаминов.
4. Разработан новый общий метод получения 4-азол-5-ил-NH-незамещенных-1,2,3-триазолов по реакции  $\text{TsN}_3$  и  $\text{MsN}_3$  с 3-азилиленаминами в мягких условиях с выходами до 88 %. Указанный метод является первым примером использования сульфонилазидной группы в качестве источника азид-аниона.
5. Впервые обнаружена новая трансформация триазинового цикла в производное N-сульфанилэтилендиамина при взаимодействии 3-(арил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-енамина с  $\text{TsN}_3$ .
6. Показано, что 3-азилиленамины гладко вступают во взаимодействие с ароматическими N-гидроксомилохлоридами. Реакция протекает в отсутствие различных органических оснований, которые часто используются для генерации *in situ* соответствующих нитрилоксидов, вовлекаемых в 1,3-диполярное циклоприсоединение. В результате был разработан новый общий метод получения 4-азол-5-илизоксазолов в мягких условиях с выходами до 60 %.
7. Совместно с институтом технической химии УрО РАН (г. Пермь) часть полученных соединений была испытана на культурах клеток человека (карцинома легкого, рабдомиосаркома и меланома) на цитотоксическую активность. Соединения показали слабую активность.